

総括研究報告書

1. 研究開発課題名：

ナチュラルキラーT細胞活性化による慢性炎症制御に基づく新たな心筋症治療の実用化

2. 研究開発代表者：

筒井 裕之（国立大学法人北海道大学 大学院医学研究科循環病態内科学 教授）

3. 研究開発の成果

拡張型心筋症は、循環器領域における最も重大な難病である。薬物・非薬物療法の進歩にもかかわらず、多くの患者では労作時呼吸困難、息切れ、尿量減少、四肢の浮腫、肝腫大等の心不全症状の出現により、生活の質的低下（Quality of Life ; QOL の低下）が生じ、日常生活が著しく障害されている。また致死的不整脈の出現も高頻度に見られ、突然死の頻度も高い。さらに、心不全増悪や不整脈の頻発などによる入退院を反復し、死亡率も高く、その予後は極めて不良であり、心筋症の新たな治療法の開発が強く求められている。

心筋症による心不全では、心筋細胞肥大・細胞死や間質線維化などの心筋リモデリングを基盤とし、慢性炎症や酸化ストレスが重要な役割を果たす。ナチュラルキラーT（NKT）細胞は、炎症惹起性および抑制性サイトカインのバランスを調節する炎症制御細胞である。これまで我々は、心不全モデル動物において NKT 細胞の機能低下に起因する心筋炎症の遷延・慢性化が、心筋リモデリング・心不全の形成・進展に関与することを明らかにし、NKT 細胞活性化作用を有する α -ガラクトシルセラミド（ α -GalCer）が心不全の発症を抑制できることを世界で初めて報告した。

しかし、 α -GalCer による NKT 細胞の活性化は一過性であることや、生体投与により肝障害を引き起こすために臨床応用ができないといった限界があった。ところが近年、樹状細胞（Dendritic cell; DC）を担体とした α -GalCer（ α -GalCer/DC）による NKT 細胞の活性化の手法が開発された。現在、がん治療領域では臨床応用されているが、心不全患者を対象とした安全性・有効性は検討されていない。

本研究の目的は、 α -GalCer/DC を用いて新規の心筋症治療を開発することである。これは、 α -GalCer による NKT 細胞の活性化を介した心筋慢性炎症の制御が、心保護・心機能改善・心筋リモデリング抑制効果を発揮するという我々独自の基礎研究の成果を発展させる橋渡し研究である。本研究では北海道大学病院臨床研究開発センターの細胞プロセッシング室（CPC）において α -GalCer/DC を製作し、北海道大学循環器内科において拡張型心筋症患者に対する安全性・有効性を検証する医師主導臨床試験を実施する。

平成 27 年度は、ヒト α -GalCer/DC のマウス心不全モデルにおける有効性を確認するため、本細胞製品を心不全モデルマウスに投与し、心筋リモデリングの程度を生理学的、病理組織学的あるいは、分子生物学的に評価した。現在、本細胞製品の作用メカニズムを詳細に確認するため、複数の心筋症モデルマウスを導入して検討を続けている。

また、本細胞製品の毒性を検討するため、ヌードマウスを用いた GLP 反復投与毒性試験（生存、心毒性、体重減少、血液障害、感染症、肝障害、腎障害、神経障害など）を実施したが、本細胞製品を反復投与しても特段の有害事象は確認されなかった。さらに本細胞製品の安全性を確認するため、詳細な副作用（急性投与、慢性投与下での血液障害、感染症、肝障害、腎障害、神経障害など）も検討した。その結果、問題となる有害事象は確認されなかった。これらに加えて、本細胞製品の造腫瘍性の有無について、核型分析、軟寒天コロニー形成試験および、過培養確認試験も実施したが、造腫瘍性を示唆する所見は認めなかった。

医師主導治験の実施には、本細胞製品の品質確認および製造体制の確立（GMP 基準）が欠かせない。本細胞製品の製造に関して PMDA 医薬品薬事戦略相談を受審し、助言指導に沿って細胞製品の製造手順を定めた。これらの手順に従ってコールドランを 2 回実施し、製造フローを確立させた。

さらに、医師主導治験計画の策定（GCP 基準）に当たっても、PMDA 医薬品薬事戦略相談による助言指導を受けながら原案を作成した。今後、臨床試験の倫理性・科学性・安全性・信頼性を確保するため、北海道大学病院自主臨床研究審査会での審査・承認を受けた後、大学病院医療情報ネットワーク（UMIN）「臨床試験登録システム」のデータベースに登録したのち、医師主導治験を実施する予定でいる。

（1578 字／1600 字制限）